УДК 616.379-008.64:541.49

Н. В. Кресюн, *д-р мед. наук,*
Г. О. Сон

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИРАДИКАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет

У попередніх роботах нами було встановлено, що цукровий діабет (ЦД) у щурів, викликаний уведенням стрептозотоцину (СТЗ), призводив до суттєвої зміни обміну ліпідів, порушення морфофункціонального стану мембран еритроцитів і мітохондрій печінки [1]. Ці зміни, спостережувані за допомогою флуоресцентного зондування мембран еритроцитів і мітохондрій печінки, полягали в тому, що при ЦД істотно погіршувався морфофункціональний стан поверхневих шарів мембран і меншою мірою більш глибоких. Водночас збільшувався вміст загального холестерину (ХС) при зменшенні вмісту загальних фосфоліпідів (ФЛ), що викликало суттєве збільшення коефіцієнта молярного співвідношення ХС/ФЛ. При цьому підвищувався вміст важкоокиснюваних ФЛ (лізофосфатидилхоліну і сфінгомієліну) при катастрофічному зменшенні легкоокиснюваних (фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну), що свідчило про порушення «плинності» клітинних і субклітинних мембран. Виходячи з викладеного, логічним було дослідити стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і систему антирадикального захисту (АРЗ) клітин при експериментальному ЦД та його корекції препаратом інсуліну, а також запропонованою біологічно активною речовиною (БАР) — ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманатом (МІГУ-4).

Обмін ліпідів у організмі є взаємозалежним, і залежить, у першу чергу, від обміну вуглеводів. Одним із основних напрямків його метаболізму є перекисне окиснення, тобто складний багатостадійний ланцюговий процес окиснення ліпідних субстратів киснем, основу яких становлять, у першу чергу, поліненасичені жирні кислоти. Цей процес включає стадії взаємодії ліпідів з вільнорадикальними сполуками з утворенням вільних радикалів ліпідної природи [2]. У перекисному окисненні ліпідів розрізняють стадію неферментативного автоокиснення та стадію ферментативних реакцій, у результаті яких утворюються вільні радикали ліпідів, здебільшого супероксидний аніон-радикал $O_2^{\cdot}$. При реакції дисмутації двох супероксидних радикалів утворюється молекула перекису водню H_2O_2. До найбільш реакційноздатних радикалів кисню належить гідроксильний радикал $OH^{\cdot}$ — один з основних факторів, який викликає ушкодження, у першу чергу, клітинних мембран [2]. При сформованому ЦД розвивається так званий метаболічний синдром, при якому порушується баланс утворення і використання перекисів та інших продуктів ПОЛ, а останні нагромаджуються в тканинах і біологічних рідинах, що призводить до серйозних морфофункціональних ушкоджень біологічних мембран. Токсичними для організму є не тільки перекиси, які утворюються в результаті ПОЛ, а й продукти більш глибокого окиснення ліпідів, такі як альдегіди, кетони, кислоти, що з надлишком утворюються в організмі при ЦД [3]. Ці карбонільні продукти ПОЛ інгібують також активність цілої низки ферментів, пригнічують синтез ДНК, збільшують проникність капілярів, модифікують агрегацію тромбоцитів, ініціюють запалення, що так «прикрашають» патогенетичні засади ЦД. Таким чином, активація ПОЛ (синдром ліпідної пероксидації) при ЦД є загальним ключовим факто-

ром, через який опосередковується ушкодження клітинних мембран, зміна їх сенситивності та формування толерантності до глюкози [4].

Виходячи з викладеного, **метою** роботи була оцінка стану перекисного окиснення ліпідів і антирадикального захисту при формуванні експериментального цукрового діабету та його корекції ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманатом і препаратом інсуліну.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в умовах хронічного експерименту на 145 щурах-самцях лінії Вістар масою 170–320 г згідно з вимогами комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету.

Моделювали ЦД внутрішньоочеревинним (в/о) введенням СТЗ (“Sigma Aldrich.ru”) натщесерце дозою 50 мг/кг, який попередньо розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5) [5]. У спостереженнях використовували тих щурів, у яких вміст глюкози у крові був не нижче 16,7 ммоль/л.

У дослідженнях використовували препарат інсуліну актрапід НМ (“Novo Nordiks”, Данія), який уводили тваринам за 30–40 хв до прийому їжі. Ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманат (МІГУ-4, синтезований під керівництвом з. д. н. т., проф. І. Й. Сейфулліної в Одеському національному університеті імені І. І. Мечникова) застосовували дозою $ЕД_{50}$ (в/о), яка становила 25,0 мг/кг маси тіла. Щурам групи контролю за аналогічних умов уводили 0,5 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду.

Стан ПОЛ, яке відбувалося в мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів при розвитку ЦД, визначали за вмістом дієнових кон’югатів (ДК), що з’являються на початкових стадіях пероксидації, і малонового діальдегіду (МДА) — одного з найбільш важливих кінцевих продуктів. Кількісне визначення дієнової кон’югації ненасичених жирних кислот проводили за методом В. А. Костюка і співавт. [6] та виражали для мембран еритроцитів в $Е_{233}$/мл еритроцитів, мембран мітохондрій печінки — в $Е_{233}$/мг тканини. Визначення МДА проводили за методом І. Д. Стальної і Т. Г. Гаришвілі [7], яке кількісно для мембран еритроцитів виражали в мілімолях на літр (ммоль/л), для мембран мітохондрій печінки — в мікромолях на грам (мкмоль/г).

Інтегральним показником стану ПОЛ є визначення продуктів пероксидної деградації ліпідних компонентів, а саме вмісту гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), який визначали за методом В. Б. Гаврилова і М. І. Мишкорудної [8] та виражали в умовних одиницях екстинції (ум. од.) — $\times 10^3$ ум. од./кг. Найважливішими критеріями функціонального стану ферментативної частини АРЗ є активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) і вміст відновленого глутатіону (ВГ), які визначали за методами [9; 10] і відповідно виражали в ум. од./мг, ммоль H_2O_2/(хв·г білка), ммоль/кг. З природних антиоксидантів, які належать до неферментативної ланки АРЗ, визначали вміст α-токоферолу [11], кількість якого в мембранах еритроцитів вимірювали в мікромолях на міліметр (мкмоль/мл), а в мембранах мітохондрій печінки — в міліграмах на грам (мг/г). Як критерій забезпечення біологічних мембран структурними антиоксидантами визначали перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕ). Ступінь гемолізу виражали у відсотках [12]. Паралельно у плазмі крові визначали сумарну пероксидазну активність (СПА). Вона, в основному, зумовлена активністю комплексу гемоглобіну з α-глікопротеїдом плазми крові (гаптоглобіном). Цей комплекс утворюється у результаті внутрішньосудинного гемолізу еритроцитів або підвищення проникності їхніх мембран і виходу гемоглобіну в плазму. Таким чином, підвищення СПА в плазмі крові побічно відображає наявність в еритроцитах мембранодеструктивних змін. Результати виражали в одиницях оптичної густини на 1 мл плазми крові — ум. од./мл [13].

Статистичний аналіз даних здійснено за допомогою програмного пакета Microsoft Excel, “Primer Biostatistics” (США).

Результати дослідження та їх обговорення

Перекисне окиснення ліпідів є наслідком оксидативного стресу і виражається утворенням численних продуктів, що відрізняються хімічною будовою, часом «життя», токсичністю та біологічною активністю. Інтенсивність ПОЛ суттєво зростає при багатьох патологічних станах і, не в останню чергу, при метаболічному синдромі, який супроводжує ЦД. Головним ушкоджувальним фактором ПОЛ є активні форми кисню (АФК), які, за останніми дослідженнями, формують в організмі окрему саморегулювальну систему, що бере участь як у фізіологічних, так і патологічних процесах. Система АФК самоорганізована за рахунок позитивних і негативних зв’язків. Тому аналіз продуктів ПОЛ становить інтерес не тільки для оцінки рівня оксидативного стресу, але й для вивчення токсичної, метаболічної та регулювальної дії цього процесу на організм. Таким чином, активація ПОЛ, так званий синдром ліпідної пероксидації, — загальний ключовий фактор, який опосередковує ушкодження мембран клітинних і субклітинних структур при різноманітній патології, у тому числі при ЦД.

Дослідженнями встановлено, що при експериментально-

му ЦД у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки індукується ПОЛ, про що свідчать відповідні зміни вмісту ДК, МДА та ГПЛ. Ліпіди як компоненти клітинних мембран є первинними мішенями для АФК. Перебігає ПОЛ за участі вільнорадикальних механізмів з використанням АФК або власних ферментних систем клітини.

Як продемонстрували дослідження, СТЗ-діабет через 2 тиж. індукував пероксидацію ліпідів у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки (табл. 1). Вміст ДК збільшувався у 2,5 рази в мембранах еритроцитів ((7,74±±0,28) проти (3,21±0,18) E_{233}/мл у контролі, $p<0,05$) та у 2,0 разу в мембранах мітохондрій печінки ((0,267±0,015) проти (0,135±±0,008) E_{233}/мг у контролі, $p<0,05$).

Зміни вмісту ДК у багатокомпонентних біологічних об'єктах — тільки другорядний прогностичний фактор у зв'язку з особливостями їх будови та поглинання в ультрафіолетовому спектрі. Проте вони є об'єктивним критерієм ініціації ПОЛ, особливо на початкових етапах. Більш значущим фактором при оцінці інтенсивності ПОЛ є визначення вмісту МДА, який свідчить про утворення основних ушкоджувальних факторів — альдегідів. Оскільки МДА — кінцевий продукт ПОЛ, альдегіди традиційно розглядаються як біомаркери пероксидації ліпідів. Експериментальний ЦД удвічі збільшував вміст МДА в мембранах еритроцитів ((7,067±±0,105) проти (3,680±0,142) ммоль/л у контролі, $p<0,05$) та у 2,5 рази в мембранах мітохондрій печінки ((3,519±0,069) проти (1,398±0,059) мкмоль/г у контролі, $p<0,05$) (див. табл. 1). Втім, МДА руйнується зі швидкістю 10 % за годину, що необхідно враховувати при проведенні дослідження. Тому разом із визначенням вмісту ДК і МДА оцінювався вміст ГПЛ. Рівень ГПЛ традиційно розглядається як інтегральний показник ПОЛ у біологічних системах. До того ж ГПЛ є активними сполуками і мають високу біологічну агресивність, тому вони розцінюються як токсичні молекули, мабуть, завдяки здатності викликати утворення радикалів і посилювати ПОЛ за типом ланцюгової реакції. Виходячи з викладеного, у наступній серії дослідження визначався їх вміст у мембранах при СТЗ-діабеті. Слід зазначити, що ЦД викликав збільшення вмісту ГПЛ у мембранах еритроцитів на 131,5 %, а мітохондрій печінки — на 145,3 % ($p<0,05$). Проте зростання вмісту ГПЛ було не настільки вираженим, як вмісту ДК і МДА (див. табл. 1). Враховуючи високу агресивність ГПЛ, а також що головним видом ушкодження біомолекул є відрив атома водню (ушкоджується лецитин-компонент біомембран, цукор у складі нуклеозидів ДНК), приєднання водню до молекул з подвійними зв'язками (взаємодія з пуринами та піримідинами ДНК і РНК) та ін., можна вважати, що зареєстровані зміни вмісту ГПЛ є досить суттєвими. Посилення процесів ПОЛ відіграє істотне значення в патогенезі ЦД. З одного боку, продукти ПОЛ відіграють позитивну роль, оскільки використовуються в організмі для синтезу біологічно актив-

Таблиця 1

Динаміка вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів при стрептозотоцин-викликаному діабеті та його фармакологічній корекції, n=9

Умови експерименту	Статистичний показник	ДК		МДА		ГПЛ	
		Мембрани еритроцитів (E_{233}/мл)	Мембрани мітохондрій печінки (E_{233}/мг)	Мембрани еритроцитів (ммоль/л)	Мембрани мітохондрій печінки (мкмоль/г)	Мембрани еритроцитів ($\times10^3$ ум. од./кг)	Мембрани мітохондрій печінки ($\times10^3$ ум. од./кг)
1. Контроль	M±m %	3,21±0,18 100,0	0,135±0,008 100,0	3,681±0,142 100,0	1,398±0,059 100,0	3,21±0,17 100,0	5,89±0,11 100,0
2. Діабет без лікування (2 тиж.)	M±m % (2–1)	7,74±0,28 241,1*	0,267±0,015 197,8*	7,067±0,105 192,0*	3,519±0,069 251,7*	4,22±0,08 131,5*	8,56±0,19 145,3*
3. Діабет + інсулін (1 міс. після СТЗ)	M±m % (3–1) % (3–2)	5,17±0,22 161,1* 66,8*	0,196±0,011 145,2* 73,4*	5,128±0,097 139,3* 72,6*	2,922±0,081 209,0* 83,0*	3,87±0,12 120,6* 91,7	8,01±0,16 136,0* 93,6
4. Діабет + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (4–1) % (4–2)	5,01±0,20 156,1* 64,7*	0,204±0,010 151,1* 76,4*	5,374±0,119 146,0* 76,0*	2,704±0,096 193,4* 76,8*	3,59±0,13 111,8 85,1*	7,59±0,14 128,9* 88,7
5. Діабет + інсулін + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (5–1) % (5–2)	3,79±0,15 118,1* 48,0*	0,165±0,009 122,2* 61,8*	4,380±0,089 119,0* 61,9*	1,752±0,079 125,3* 49,8*	3,12±0,11 97,2 73,9*	6,12±0,17 103,9 71,5*

Примітка. У табл. 1–4: * — $p<0,05$ щодо порівнюваних величин.

них продуктів, таких як простагландини, простациклін, тромбоксан, стероїдні гормони тощо. З другого боку, вони є важливими чинниками ушкодження, у першу чергу, клітинних мембран. У нормі процеси утворення та використання продуктів ПОЛ збалансовані. Збалансованість метаболічних процесів однаковою мірою залежить від швидкості утворення продуктів пероксидації й активності антиоксидантної системи, яка метаболізує продукти ПОЛ. У біологічних мембранах швидкість ПОЛ значною мірою визначається структурною організацією ліпідів. Фактори, які порушують «пакування» ліпідів у біологічних мембранах, прискорюють, а фактори, які підтримують структурованість ліпідів (наприклад холестерин), гальмують перекисне окиснення. До найважливіших стабілізаторів біомембран, у першу чергу, належать токоферол та інші природні антиоксиданти, які формують неферментативну складову АРЗ. З другого боку, важливою складовою антиоксидантної системи є ферменти, які беруть участь в утворенні (оксидази) або загибелі (СОД) АФК і вільних радикалів, а також у деградації перекисів без утворення вільних радикалів (КАТ, пероксидази). Відновлений глутатіон, який визначався, є саме критерієм активності глутатіонредуктази, яка відновлює окиснений глутатіон.

Дослідження показали, що ЦД майже у 3,5 рази пригнічував активність СОД у мембранах еритроцитів і майже у 3,0 разу — у мембранах мітохондрій печінки (табл. 2). У 1,5 рази пригнічувалась активність КАТ в еритроцитах і в 3,7 разу — у мітохондріях печінки. Вміст ВГ у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки зменшувався відносно помірно в межах 30,0 %. У результаті цього дослідження можна узагальнити, що ЦД істотно пригнічує активність ферментативної складової АРЗ. Важливим установленим фактом є і те, що ЦД майже вдвічі зменшував вміст токоферолу у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки (табл. 3).

Таким чином, при СТЗ-викликаному ЦД у щурів були встановлені серйозні зміни в системі пероксидації ліпідів та АРЗ. Тому важливим було порівняти ці дані з інтегральними показниками морфофункціонального стану клітинних мембран. Такими класичними показниками є ПРЕ та СПА плазми крові. Проведені дослідження показали, що при експериментальному ЦД значно зменшувалася ПРЕ (більше ніж у 2,0 разу), про що свідчило збільшення відсотка гемолізу еритроцитів ((21,24±1,05) проти (10,62± ±0,83) % у контролі, $p<0,05$). Вивчення СПА плазми крові виявило, що на тлі СТЗ-діабету вона збільшилась у 3,3 разу (табл. 4). Цей факт — безперечний доказ мембранодеструкції еритроцитів. Ще одним фактором, що призводить до зростання СПА плазми крові, є також внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів. Загальновідомо, що збільшення кількості нееритроцитарного гемоглобіну та продуктів його розпаду — додатковий фактор посилення ліпопероксидації. Отже, стає зрозумілим надмірне збільшення СПА плазми крові при ЦД.

Таблиця 2

Активність ферментів антирадикального захисту в мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів при стрептозотоцин-викликаному діабеті та його фармакологічній корекції, n=9

Умови експерименту	Статистичний показник	СОД		КАТ		ВГ	
		Мембрани еритроцитів, ум. од./мг	Мембрани мітохондрій печінки, ум. од./мг	Мембрани еритроцитів, ммоль H_2O_2/(хв·г білка)	Мембрани мітохондрій печінки, ммоль H_2O_2/(хв·г білка)	Мембрани еритроцитів, ммоль/кг	Мембрани мітохондрій печінки, ммоль/кг
1. Контроль	M±m %	49,90±1,27 100,0	19,98±1,12 100,0	146,21±2,45 100,0	78,41±1,84 100,0	6,27±0,19 100,0	4,17±0,12 100,0
2. Діабет без лікування (2 тиж.)	M±m % (2–1)	14,50±0,81 29,0*	7,19±0,31 35,0*	92,41±1,60 63,2*	21,14±0,78 27,0*	4,39±0,13 70,0*	3,25±0,14 77,9*
3. Діабет + інсулін (1 міс. після СТЗ)	M±m % (3–1) % (3–2)	21,70±1,11 43,5* 149,6*	10,15±0,81 50,8* 141,2*	109,94±1,71 75,2* 119,0*	39,45±1,12 50,3* 186,6*	4,92±0,15 78,5* 112,1	3,52±0,13 84,4* 108,3
4. Діабет + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (4–1) % (4–2)	26,90±1,34 53,9* 185,5*	12,19±0,38 61,0* 169,5*	117,13±1,49 80,1* 126,7*	42,61±1,19 54,3* 201,6*	5,01±0,12 79,9* 114,1	3,67±0,12 88,0 112,9
5. Діабет + інсулін + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (5–1) % (5–2)	35,80±1,06 71,7* 246,9*	15,42±0,79 77,2* 214,5*	136,17±1,68 93,1 147,3*	56,91±1,33 72,6* 269,2*	5,49±0,10 87,5* 125,1*	3,96±0,15 95,0 121,8*

Таблиця 3

Вміст токоферолу у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів при стрептозотоцин-викликаному діабеті та його фармакологічній корекції, n=9

Умови експерименту	Статистичний показник	Токоферол	
		Мембрани еритроцитів, мкмоль/мл	Мембрани мітохондрій печінки, мг/г
1. Контроль	M±m %	72,16±3,48 100,0	0,359±0,019 100,0
2. Діабет без лікування (2 тиж.)	M±m % (2–1)	42,27±2,63 58,6*	0,169±0,013 47,1*
3. Діабет + інсулін (1 міс. після СТЗ)	M±m % (3–1) % (3–2)	58,95±2,91 81,7* 139,5*	0,201±0,019 56,0* 118,9*
4. Діабет + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (4–1) % (4–2)	59,13±2,69 81,9* 139,9*	0,236±0,021 65,7* 139,6*
5. Діабет + інсулін + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (5–1) % (5–2)	62,11±3,11 86,1 146,9*	0,298±0,039 83,0* 176,3*

Застосована у цих дослідженнях фармакологічна корекція продемонструвала можливість впливу на зареєстровані ланцюжки патологічних змін. По-перше, введення препарату інсуліну приблизно на 30 % зменшувало вміст ДК в обох досліджуваних структурах, на 20–30 % — вміст МДА та дещо рівень ГПЛ, проте не достовірно (див. табл. 1). Введення МІГУ-4 за напрямком і вираженістю дії на процеси пероксидації ліпідів майже не відрізнялося від інсуліну. Проте сумісне застосування МІГУ-4 та інсуліну достеменно зменшувало вміст ДК і МДА в мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки, а вміст ГПЛ практично не відрізнявся від контролю (див. табл. 1). Тобто інсулін з МІГУ-4 суттєво зменшували ПОЛ. Інсулін на 50–40 % відновлював активність СОД відповідно в еритроцитах і мітохондріях; на 19 і 87 % — активність КАТ і практично не змінював рівень ВГ. Вплив МІГУ-4 на активність СОД, КАТ у обох досліджуваних структурах був відповідно майже на 36–28 % більшим, ніж інсуліну, а вплив на вміст ВГ не відрізнявся від нього. Проте сумісне введення інсуліну і МІГУ-4 достеменно наближало і активність ферментів, і вміст ВГ до величин контролю, хоча різниця ще залишалася достовірною (див. табл. 2). На підставі цього можна дійти висновку, що сумісне застосування інсуліну і МІГУ-4 при експериментальному ЦД практично відновлювало активність ферментів АРЗ.

Таблиця 4

Перекисна резистентність еритроцитів і сумарна пероксидазна активність плазми крові щурів при стрептозотоцин-викликаному діабеті та його фармакологічній корекції, n=9

Умови експерименту	Статистичний показник	Токоферол	
		ПРЕ, % гемолізу	СПА, ум. од./мл
1. Контроль	M±m %	10,62±0,83 100,0	3,02±0,24 100,0
2. Діабет без лікування (2 тиж.)	M±m % (2–1)	21,24±1,05 200,0*	10,16±0,49 336,4*
3. Діабет + інсулін (1 міс. після СТЗ)	M±m % (3–1) % (3–2)	15,75±0,79 148,3* 74,1*	8,17±0,32 270,5* 80,4*
4. Діабет + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (4–1) % (4–2)	16,32±0,83 153,7* 76,8*	7,86±0,41 260,3* 77,4*
5. Діабет + інсулін + МІГУ-4 (1 міс. після СТЗ)	M±m % (5–1) % (5–2)	13,29±0,69 125,1* 62,6*	4,45±0,29 147,3* 43,8*

Разом із цим і інсулін, і МІГУ-4 дещо підвищували вміст токоферолу в мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки. Більш вираженою була їх дія при сумісному введенні (див. табл. 3), коли рівень токоферолу майже не відрізнявся від контролю. Врешті-решт, як інсулін, так і МІГУ-4, введені окремо, відповідно збільшували у 1,5 рази ПРЕ ($p<0,05$) та підвищували у 2,6–2,7 разу СПА плазми крові ($p<0,05$). Сумісне застосування інсуліну та МІГУ-4 суттєво збільшувало ПРЕ і СПА плазми крові, проте не повертало їх значення до контрольних величин.

Висновки

Таким чином, аналіз результатів проведеного комплексного дослідження стану пероксидації ліпідів та АРЗ при експериментальному ЦД і можливості фармакологічної корекції виявлених змін дозволив дійти таких висновків:

1) при СТЗ-викликаному діабеті у щурів суттєво активується пероксидація ліпідів, про що свідчить збільшення вмісту продуктів їх окиснення (ДК, МДА,

ГПЛ) у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки;

2) разом із цим достеменно пригнічується ферментативна складова АРЗ (активність СОД, КАТ, вміст ВГ) у досліджуваних структурах;

3) цукровий діабет суттєво зменшує вміст токоферолу у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки;

4) водночас реєструється у щурів виражене зменшення перекисної резистентності еритроцитів і СПА плазми крові;

5) проведені дослідження демонструють можливість фармакологічної корекції виявлених зрушень системи ПОЛ і АРЗ за допомогою сумісного застосування препарату інсуліну та комплексної БАР — ніацин-оксіетиліденфосфонатогерманату.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Кресюн Н. В.* Стан мембран мітохондрій печінки щурів при експериментальному діабеті та медикаментозній корекції / Н. В. Кресюн, Г. О. Сон, Л. С. Годлевський // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1. – С. 5–12.

2. *Активные* формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. Информатика здоровья и долголетия / В. И. Донцов, В. Н. Крутько, Б. М. Мрикаев, С. В. Уханов // Труды ИСА РАН. – М. : КомКнига, 2006. – Т. 19. – С. 50–69.

3. *Некрасов Э. В.* Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях / Э. В. Некрасов // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – № 46. – С. 98–108.

4. *Гормонально-биохимические* особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета / Н. А. Пальчикова, Н. В. Кузнецова, О. И. Кузьминова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – № 33 (6). – С. 18–24.

5. *Можейко Л. А.* Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть II. Хирургический, стрептозотоциновый и дитизоновый диабет / Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4 (44). – С. 5–10.

6. *Костюк В. А.* Спектрофотометрическое определение диеновых коньюгатов / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Е. Ф. Лунец // Вопросы медицинской химии. – 1984. – Т. 30, № 4. – С. 125–127.

7. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

8. *Гаврилов В. Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.

9. *Чевари С.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки методом определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–684.

10. *Метод* определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

11. *Рудакова-Шилина Н. К.* Оценка антиоксидантной системы организма / Н. К. Рудакова-Шилина, Н. П. Матюхова // Лабораторное дело. – 1982. – № 1. – С. 19–22.

12. *Бенисович В. И.* Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В. И. Бенисович, Л. И. Идельсон // Вопросы медицинской химии. – 1973. – Т. 19, № 6. – С. 596–599.

13. *Пак С. Г.* Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением вирусного гепатита В / С. Г. Пак, Е. В. Никитин // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69, № 9. – С. 54–57.

Надійшла 03.05.2017

УДК 616.379-008.64:541.49

Н. В. Кресюн, Г. О. Сон

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИРАДИКАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ

Через 2 тиж. після відтворення стрептозотоцинового цукрового діабету суттєво активується пероксидація ліпідів у мембранах еритроцитів і мітохондрій печінки щурів, про що свідчить достеменне підвищення вмісту дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, гідропероксидів ліпідів. Разом з цим достовірно пригнічується ферментативна складова антирадикального захисту, а саме активність супероксиддисмутази, каталази, вміст відновленого глутатіону. Пригнічується і неферментативна складова антиоксидантної системи (вміст токоферолу). Водночас відбувається виражене зменшення перекисної резистентності еритроцитів і сумарної пероксидазної активності плазми крові щурів як інтегрального показника, який свідчить про порушення метаболізму ліпідів. Профілактично-лікувальне введення окремо препарату інсуліну та біологічно активної речовини ніацин-оксіетиліденфосфонатогерманату дещо зменшувало негативний вплив проявів цукрового діабету на пероксидацію ліпідів і антирадикальний захист. Сумісне застосування цих речовин достеменно запобігало порушенню метаболізму ліпідів у клітинних мембранах.

Ключові слова: стрептозотоциновий діабет, перекисне окиснення ліпідів, антирадикальний захист, мембрани, інсулін, ніацин-оксіетиліденфосфонатогерманат.

UDC 616.379-008.64:541.49

N. V. Kresyun, G. O. Son

THE STATE OF LIPIDS PEROXIDATION AND ANTIRADICAL PROTECTION IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Two weeks after the reproduction of the model of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats it was noticed a significant activation of lipid peroxidation of the erythrocyte membranes and hepatic mitochondrias that was proved by significant increasing in the content of diene conjugates, malonic dialdehyde and lipid hydroperoxides. Along with this, the enzymatic component of the anti-radical protection, namely, the activity of superoxide dismutase, catalase and the content of reduced glutathione significantly dropped. Non-enzymatic component of anti-radical protection was suppressed as well (according to tocopherol level). At the same time, a decrease in the peroxidative resistance of erythrocytes and total peroxidase activity of rats' blood plasma had been recorded as an integral indicator that witnessed a disturbance of lipids metabolism. Curative-preventive administration of insulin and niacin-oxyethylidendiphosphonatogermanate (MIGU-4) alone has decreased to a certain degree a negative influence of diabetes mellitus on lipids peroxidation and anti-radical protection. Concomitant administration of these agents significantly prevented the disturbances of lipids metabolism in cellular membranes.

Key words: streptozotocin-induced diabetes mellitus, lipids peroxidation, anti-radical protection, membranes, insulin, niacin-oxyethylidendiphosphonate germanate.